

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Psychische Gesundheit, Biomarker und Überleben bei der schweren COPD: eine Pilotstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christian Frank Josef Cajetan Zilz

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Psychische Gesundheit, Biomarker und Überleben bei der schweren COPD: eine Pilotstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Christian Frank Josef Cajetan Zilz

2016

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stephan Budweiser
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Loew
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2016 und 07.07.2016

Inhaltsverzeichnis:

1.	<i>Zusammenfassung: Psychische Gesundheit, Biomarker und Überleben bei der schweren COPD: eine Pilotstudie</i>	- 1 -
1.1	<i>Einleitung/ Fragestellung</i>	- 2 -
1.2	<i>Patienten, Material und Methoden</i>	- 4 -
1.2.1	<i>Studienpopulation</i>	- 4 -
1.2.2	<i>Screening</i>	- 4 -
1.2.3	<i>Material</i>	- 4 -
1.2.4	<i>Statistik</i>	- 5 -
1.3	<i>Ergebnisse</i>	- 7 -
1.3.1	<i>Studienpopulation</i>	- 7 -
1.3.2	<i>Psychische Gesundheit</i>	- 7 -
1.3.3	<i>Biomarker</i>	- 7 -
1.3.4	<i>Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Serum-Biomarkern</i>	- 7 -
1.3.5	<i>Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Funktionsparametern</i>	- 8 -
1.3.6	<i>Überleben</i>	- 8 -
1.4	<i>Diskussion</i>	- 9 -
1.4.1	<i>Psychische Gesundheit</i>	- 9 -
1.4.2	<i>Psychische Gesundheit und Biomarker</i>	- 10 -
1.4.3	<i>Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Funktionsparametern</i>	- 11 -
1.4.4	<i>Überleben</i>	- 12 -
1.5	<i>Limitationen</i>	- 14 -
1.6	<i>Schlussfolgerung</i>	- 15 -
2.	<i>Anhang</i>	- 16 -
2.1	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	- 16 -
2.2	<i>Literaturverzeichnis</i>	- 17 -
2.3	<i>Originalarbeit</i>	- 21 -
2.4	<i>Lebenslauf</i>	- 33 -
2.5	<i>Danksagung</i>	- 34 -
2.6	<i>Erklärung</i>	- 35 -

1. Zusammenfassung: Psychische Gesundheit, Biomarker und Überleben bei der schweren COPD: eine Pilotstudie

In der deutschen Zusammenfassung wird auf die Darstellung von Tabellen und Abbildungen verzichtet; die Angabe von „Figures“ und „Tables“ bezieht sich daher auf die Originalarbeit (Christian Zilz, Stefan H. Blaas, Michael Pfeifer, Rudolf A. Jörres and Stephan Budweiser, *Mental health, serum biomarkers and survival in severe COPD: a pilot study*, Multidisciplinary Respiratory Medicine 2016 11:3, DOI: 10.1186/s40248-016-0041-8). Ferner wurde u. a. der Material- und Methodenteil ergänzt bzw. gekürzt, weshalb für zusätzliche Angaben bzgl. der verwendeten Fragebögen und Funktionsparameter auf die Originalarbeit verwiesen wird.

1.1 Einleitung/ Fragestellung

Nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) handelt es sich bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) um eine häufig vermeidbare und behandlungsfähige Erkrankung. Sie ist charakterisiert durch eine permanente (Spirometrie: post-bronchodilatatorische Einsekundenkapazität (FEV1)/ forcierte Vitalkapazität $<0,7$) und gewöhnlich zunehmende Luftfluss Limitierung, sowie einer verstärkten chronischen Entzündungsantwort der Luftwege und der Lunge auf schädliche Partikel oder Gase. Zusätzlich tragen Exazerbationen (eine akute episodenhafte Verschlechterung der typischen Symptome: Atemnot, chronischer Husten und chronische Sputumproduktion) und Komorbiditäten zur Gesamtschwere des Einzelpatienten bei [1].

Bei der COPD handelt es sich folglich um eine Systemerkrankung dessen verschiedene Dimensionen zunehmend wissenschaftlich aufgedeckt werden. Dies hat das Konzept der klinischen Phänotypen gefördert, welches versucht spezifische COPD Subgruppen anhand von Patienten mit ähnlichen klinischen Eigenschaften, Behandlungsbedürfnissen und Prognose zu identifizieren [2]. Als Ergebnis werden mehrere verschiedene klinische Phänotypen, welche auch gleichzeitig vorherrschen können, angenommen, z. B.: Patienten mit deutlicher Überblähung, häufiger Exazerbation, schneller Abnahme der FEV1, metabolischen und kardiovaskulären Komorbiditäten oder eosinophiler Inflammation [2]. Die COPD beschränkt sich hierbei nicht nur auf die körperliche Funktion, sondern nimmt auch Auswirkungen auf die psychische Gesundheit [3–6]. Aufgrund der Prävalenz von Einschränkungen der psychischen Gesundheit bei COPD Patienten erscheint daher eine weitere Evaluierung sinnvoll.

Bestimmt wird die psychische Gesundheit von vielen Aspekten, wie psychiatrischen Problemen, Somatisierung und krankheitsbedingten psychologischen Belastungen. Hiervon stehen insbesondere Depression und Angst in starker Beziehung mit einem schlechten Langzeitüberleben bei der COPD [7–9]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQOL) ist in ähnlicher Weise ein breites mehrdimensionale Konzept, welches üblicherweise die subjektive Erhebungen von körperlicher und psychischer Gesundheit beinhaltet [10]. Bei der COPD scheint sie mit dem Langzeitüberleben [11, 12] und der akuten Exazerbation in Zusammenhang zu stehen [13].

Leider ist die Erfassung von psychischer Gesundheit zeitaufwendig und komplex, da entweder eine qualifizierte Befragung durch einen Experten oder eine komplizierte psychosozialen Erhebung mit Fragebögen notwendig sind. Weitere Probleme liegen in der Beantwortungsqualität der Fragebögen zur Erhebung der psychischen Gesundheit. Es kann

aufgrund von Missverständnis, altersbedingten Erkrankungen (z. B. kognitiven oder visuellen Einschränkungen) oder Desinteresse zu einer schlechten Compliance bei der Beantwortung der Fragebögen kommen. Daher wäre ein alternativer Ansatz, der beispielsweise unabhängig von der aktiven Patiententeilnahme stattfindet und auch einfach zu erhalten ist, bei der Erhebung von psychischer Gesundheit klinisch wünschenswert.

Ein möglicher Ansatz wäre die Verwendung von Biomarkern. Biomarker haben einerseits eine hohe Krankheitsspezifität, andererseits steht ihre Serumkonzentration in Korrelation mit dem Schweregrad der auslösenden Erkrankung [14]. Serumbiomarker wurden bei der COPD vor allem zur Abschätzung des Risikos einer akuten Exazerbation und des Langzeitüberlebens erforscht [15]. Nach einer akuten Exazerbation einer COPD scheinen sich erhöhte Serumwerte von Procalcitonin [16], N-terminales pro-brain natriuretisches Peptide (NT-ProBNP) und Troponin [17] negativ auf das Kurzzeitüberleben auszuwirken. Erhöhte Leukozytenzahlen, Fibrinogen- und C-reaktive-Protein (CRP)-Spiegel stehen vermutlich mit einem schlechteren Langzeitüberleben in Verbindung [18]. Zudem kann ein erhöhter Prozentsatz an eosinophilen Granulozyten im Differentialblutbild (v. a. $\geq 2\%$) Hinweise auf einen möglichen Therapieerfolg (Reduktion von COPD Exazerbationen) bei der Anwendung von inhalativen Steroiden geben [19].

Aufgrund der systemischen Auswirkung der psychischen Gesundheit sind Assoziationen mit Serumbiomarker denkbar. In der Tat wurde über Assoziationen zwischen Depression und dem Serumspiegel von Biomarkern - wie CRP [20], Hämoglobin (Hb) [21], Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) [22, 23] und Vitamin D [24–27] - berichtet.

Basierend auf diesen Überlegungen scheinen Assoziationen zwischen Parametern der psychischen Gesundheit und Serumbiomarkern - besonders bei der schweren COPD - plausibel. Daher untersuchten wir bei Patienten mit schwerer stabiler COPD die Wechselbeziehungen der psychischen Gesundheit mit Serumbiomarkern und deren relativer Bedeutung für das Langzeitüberleben.

1.2 Patienten, Material und Methoden

1.2.1 Studienpopulation

Die vorliegende prospektive Studie (genehmigt durch die Ethik Kommission der Universität Regensburg mit der Nummer: 09/097) schloss Patienten des pneumologischen Zentrums des Krankenhauses Donaustauf im Zeitraum von Oktober 2009 bis Oktober 2010, mit klinisch stabilem Zustand einer schweren COPD GOLD Stadium III und IV, sowie einem Alter zwischen 35 und 95 Jahren ein.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer moderaten bis schweren Exazerbation, definiert durch ein CRP-Serumspiegel von ≥ 20 mg/dl, einen Blut pH-Wert $< 7,35$ (kapilläres Blut, mit oder ohne O₂), oder einer durchgeführten antibiotischen Therapie innerhalb der vergangenen zwei Wochen. Daneben bestanden folgende weitere Ausschlusskriterien: Eine radiologisch diagnostizierte Pneumonie, eine Lungen(teil)resektion, Thoraxdeformitäten, neuromuskuläre Erkrankungen oder Ablehnung der Studienteilnahme.

Geeignete Patienten wurden im Rahmen von Kontrollterminen für nicht-invasive intermittierende positive Druck Ventilation oder Langzeitsauerstofftherapie und neuen stationären Aufnahmen eingeschlossen.

1.2.2 Screening

Für die Auswahl an elektiven Patienten im Rahmen von Kontrollterminen für nicht-invasive intermittierende positive Druck Ventilation oder Langzeitsauerstofftherapie wurden Kontrollterminlisten verwendet. Die dort aufgelisteten Patienten wurden - soweit von einem früheren Aufenthalt vorbekannt - mittels digitaler Krankenakte des Krankenhauses Donaustauf auf einen möglichen Einschluss geprüft und bei Erfüllung der oben genannten Kriterien auf eine Monatsliste mit Name, Vorname, Geburtsdatum und elektiven Termin gesetzt. Bei stationärer Aufnahme wurden sie nach nochmaligem Überprüfen aller Ein- und Ausschlusskriterien über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie informiert und bei Kooperationsbereitschaft in die Studie eingeschlossen.

1.2.3 Material

Als Blutproben wurden zum einem im Klinikum Donaustauf die Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine Blutgasanalyse (Rapidlab; Bayer Inc., East Walepol, MA, USA) sowie ein Standardlabor (Hämatokrit (Hkt), Hb, Leukozyten (jeweils ABX Micros 60-CT; Software: V.1.0, Montpellier, Frankreich); CRP, Kreatinin, TSH (jeweils Dimension Xpand, Dade Behring Schwalbach, Deutschland) erhoben, zum anderen ein Speziallabor (25-

OH-Cholecalciferol (25-OHD), glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c, jeweils Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland); NT-proBNP (Elecsys 2010, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland); Troponin I (ADVIA Centaur TnI-Ultra, Bayer Vital, GmbH, Fernwald); Serumamyloid-A (SA-A, BN ProSpec, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen)), welches nach Blutabnahme ins Labor der Uniklinik Regensburg zur Auswertung versandt wurde.

Darüber hinaus wurden einmalig nach Einschluss in die Studie erfasst: demographische Daten, körperliche Funktionsparameter (sechs Minuten Gehtest (6-MGT) und Bodyplethysmographie/ Spirometrie (Masterlab; Viasys Inc., Würzburg, Germany)), die modified Medical Research Council (mMRC) Atemnotskala, das Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric und mittels Fragebögen psychische Gesundheit (Fragebögen: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A/D, Cut-Off-Werte: keine (0-7), grenzwertige (8-10), schwere (11-14) und sehr schwere (15-21) Angst (HADS-Angst) oder Depression (HADS-Depression)) [28], Patient Health Questionnaire (PHQ, PHQ-9 Cut-Off-Werte: keine-minimale (0-4), milde (5-9), moderate (10-14) moderate bis schwere (15-19) und schwere (20-27) Depression. PHQ-15 Cut-Off-Werte: keine-minimale (0-4), leichte (5-9), mittlere (10-14) und hohe (15-30) Somatisierung. PHQ-Stress Cut-Off-Werte: keine-minimale (0-4), milde (5-9), moderate (10-14) und schwere (15-20) psychosoziale Stress.) [29], St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ, keine allgemein gültigen Cut-Off-Werte) [30] und das State-Trait Anxiety Inventory (STAI, keine allgemein gültigen Cut-Off-Werte) [31]). Höhere Fragebogenwerte deuteten jeweils auf größere Einschränkungen oder schwerere Symptome hin, wobei das Vorliegen von milden bzw. grenzwertige Werten (Cut-Off-Werte: PHQ ≥ 5 und HADS ≥ 8) als symptomatisch gezählt wurde.

Informationen über den Tod während des Studienzeitpunktes (mindestens 36 Monate für jeden Patienten nach Einschluss) wurden über ein Telefon-Interview mit den Angehörigen oder dem Hausarzt des Patienten erfasst.

1.2.4 Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Quartilen dargestellt. Zur Analyse der Beziehungen zwischen den Biomarkern wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman durchgeführt. Verbindungen zwischen Biomarkern und psychischer Gesundheit wurden mittels univariater linearer Regression Analyse, wobei die psychische Gesundheit (Fragebogen Dimension) die abhängige Variabel darstellte, untersucht. Unabhängige Assoziationen wurden in angepassten multivariaten linearen Regressionsanalysen (Methode:

einfügen) erfasst. Das Überleben wurde mittels Mann-Whitney U Test, Cox Regression (univariate/ multivariate) und Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier (Logrank Test) analysiert. Als Cut-Off-Werte wurde der Median des jeweilig untersuchten Parameters verwendet. Zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren des Überlebens wurden bekannten Risikofaktoren bei der COPD und signifikante Variablen der univariaten Cox Regressions Analyse in eine multivariate Cox Regression Analyse eingeschlossen (Methode: rückwärts- likelihood ratio; Wahrscheinlichkeit für schrittweise Methode: Aufnahme: 0,05; Ausschluss: 0,10). P-Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Zur Datenanalyse wurde die SPSS-Version 20.0 (IBM SPSS Statistics, USA) verwendet.

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Studienpopulation

Beim Screening zeigten 279 der 621 Patienten (44,9%) ein COPD GOLD Stadium III/ IV. Unter den 279 GOLD Stadium III/ IV Patienten hatten 106 (38%) kein Interesse an einer Studienteilnahme, 86 (30,8%) zeigten o. g. Ausschlusskriterien und 42 (15,1%) nahmen die geplante Aufnahme nicht wahr (Figure 1). 45 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden (Charakteristika: Table 1). Bis auf den Nikotinkonsum, welcher bei den weiblichen Patienten niedriger war, als bei den Männlichen (32 (30; 50) vs. 53 (40; 80) pack-years; $p=0,024$), wurde kein Geschlechtsunterschied beobachtet.

1.3.2 Psychische Gesundheit

Nicht alle Patienten füllten die Fragebögen vollständig aus (verwendbare Fragebögen: HADS, $n=34$; PHQ, $n=33$; STAI, $n=33$; und SGRQ, $n=35$; Ergebnisse: Table 2); es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die dies taten oder nicht. Gleichfalls wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf psychische Gesundheit und Geschlecht gefunden.

Erhöhte Angst (HADS-A) zeigte sich bei 28 Patienten von 34 (89,9%), Anzeichen für Depression (HADS-D/ PHQ-9) bei 20 Patienten von 34 (58,8%) bzw. bei 20 Patienten von 33 (60,6%), Anzeichen für eine Somatisierung (PHQ-15) bei 27 Patienten von 33 (81,8%) und erhöhter Stress (PHQ-Stress) bei 20 Patienten von 33 (60,6%). Für eine ausführliche Darstellung wird auf Table 2 und Figure 2 und 3 der Originalarbeit verwiesen.

1.3.3 Biomarker

SA-A zeigte als einziger Biomarker Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Weibliche ($n=14$) Patienten hatten höhere Spiegel als männliche ($n=29$) Patienten (16,7 (7,5; 61,4) mg/l vs. 7,3 (3,6; 9,0) mg/l; $p=0,039$). Die Ergebnisse der Biomarker sind dargestellt in Table 2; die Korrelationen zwischen den Biomarkern in Table 3 und 4.

1.3.4 Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Serum-Biomarkern

Bei der univariaten linearen Regression Analyse gab es inverse Assoziationen zwischen der Depression (HADS-D) und den Werten für Hb ($p=0,041$) sowie Hkt ($p=0,031$). Positive Assoziationen wurden sowohl bei dem PHQ-Stress für Leukozytenzahlen ($p=0,043$), als auch bei dem STAI-Eigenschaftsangst (trait anxiety) für Leukozytenzahlen ($p=0,03$) und SA-A ($p=0,005$) (Table 5) festgestellt. Da der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman zwischen

den signifikanten Biomarkern hoch war, wurden diese nicht zusammen in eine multivariate Regression Analyse eingeschlossen.

1.3.5 Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Funktionsparametern

Inverse Assoziationen ergaben sich bei dem HADS-A für Vitalkapazität (VC, $p=0,01$) und FEV1 ($p=0,015$), außerdem bei dem STAI-Zustandsangst (state anxiety) für VC ($p=0,041$). Ferner wurden positive Assoziationen zwischen dem HADS-A und dem Residualvolumen/der totalen Lungenkapazität ($p=0,007$) festgestellt. Die 6-MGT Ergebnisse waren negativ verbunden mit mehreren Aspekten der psychischen Gesundheit: HADS-A ($p=0,002$), HADS-D ($p=0,031$), Somatisierung (PHQ-15; $p=0,021$) und Lebensqualität (SGRQ total; $p=0,003$). Es gab auch eine inverse Assoziation zwischen dem HADS-A und Alter ($p=0,045$) (Table 5). In einer multivariaten linearen Regression mit signifikanten Biomarkern und Funktionsparametern, blieben die 6-MGT Ergebnisse signifikant für HADS-A ($p\leq 0,024$) sowie für HADS-D ($p=0,042$) (Table 6).

1.3.6 Überleben

Jeder Patient wurde über drei Jahre beobachtet. Innerhalb dieses Zeitraumes verstarben 18 Patienten von 45 (40%); 9 Patienten (50%) verstarben an respiratorischen Ursachen (inklusive respiratorischen Versagen, Rechtsherzversagen sowie Lungenembolie), 2 (11,1%) an nicht respiratorischen und 7 (38,9%) an nicht weiter spezifizierten Ursachen.

Der Mann-Whitney-U Test ergab zwischen Überlebenden und nicht Überlebenden keine signifikanten Unterschiede bzgl. der getesteten Variablen. Bei Verwendung der Mediane als Cut-Off-Werte in einem Cox Regression Model waren Leukozytenzahlen (hazard ratio (HR) 2,97, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,06–8,36; $p=0,038$) und PHQ-Stress (HR 4,92, 95% KI 1,06–22,85; $p=0,042$) signifikant für das Langzeitüberleben (Table 7 und Figure 4). In einer multivariaten Cox Regression Analyse, welche bekannte Risikofaktoren für das Überleben bei der COPD einschloss - 6-MGT, body mass index, FEV1 (% predicted)) sowie PHQ-Stress (Model 1), als auch Leukozytenzahlen (Model 2) - verblieb einzig PHQ-Stress (HR 45,63, 95% KI 1,72–1208,48; $p=0,022$) signifikant mit dem Überleben verbunden; die Leukozytenzahlen blieben nicht signifikant (Table 7, Model 1 und 2).

1.4 Diskussion

Mittels verschiedenen statistischen Methoden wurden in dieser prospektiven Studie Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Serumbiomarkern, sowie deren prognostische Bedeutung für das Überleben bei Patienten mit stabiler COPD GOLD III/ IV analysiert. Es zeigten sich statistische signifikante, jedoch eher schwache, Assoziationen zwischen einigen Aspekten der psychischen Gesundheit und SA-A, Hb, Hkt und Leukozytenzahlen. Bezüglich des Langzeitüberlebens waren lediglich PHQ-Stress (bei der psychischen Gesundheit) und Leukozytenzahlen (bei den Biomarkern) prognostisch relevant; in angepassten multivariaten Analysen verblieb lediglich PHQ-Stress als unabhängiger prognostischer Faktor.

1.4.1 Psychische Gesundheit

Die Prävalenz von Angst (HADS-A: 84,9%) und Depression (HADS-D: 58,8%; PHQ-9: 60,6%) war in der vorliegenden Studie deutlich erhöht.

Dies basiert wahrscheinlich auf folgenden Selektionen:

Einerseits wurde die Studie auf Patienten mit schwerer sowie sehr schwerer COPD beschränkt; es bestand daher eine hohe Atemflusslimitierung (mediane FEV1: 29,8 %). Es gibt Hinweise, dass bei der COPD ein höherer Schweregrad bzw. eine höhere Atemflusslimitierung [32] mit einer höheren Prävalenz von Angst und Depression verbunden ist. In anderen Studien von Patienten mit moderater bis schwerer COPD ähnlichen Alters im ambulanten Bereich zeigten sich Depressionsraten von 20,8% (moderate bis sehr schwere COPD, Fragebogen: HADS-D mit Cut-Off ≥ 11) [33] bis 25% (schwere COPD, Fragebogen: Centers for Epidemiologic Studies Depression scale) [32], sowie eine Angstrate von 32,7% (moderate bis sehr schwere COPD, Fragebogen: HADS-A mit Cut-Off ≥ 11) [33]).

Zudem besteht im Rahmen des fortgeschrittenen Schweregrades gehäuft eine Indikation zur Langzeitsauerstofftherapie, welche ebenfalls mit erhöhten Depressionsraten assoziiert zu sein scheint. In unserer Studie führten 41 (91,1%) der 45 Patienten eine solche Therapie durch. Eine ähnliche Depressionsraten von 57% zeigte sich bei Patienten mit schwerer Sauerstoff abhängiger COPD (mediane FEV1: 34%, Durchschnittsalter: 71 Jahre, Fragebogen: Geriatric Depression Scale) [34].

Andererseits wurden Patienten mit grenzwertiger Angst und Depression beim HADS zur Auswertung herangezogen. Bei Aussparung der grenzwertigen Ergebnisse für Angst und Depression (bei Erhöhung des HADS Cut-Off-Wertes von ≥ 8 auf ≥ 11) waren die Prävalenzen von Angst mit 46,7% und Depression mit 29,4% niedriger. Eine ähnliche Depressionsrate von

27,3% konnte beim PHQ-9 durch Ausschluss einer milden Depression (Erhöhung des Cut-Off-Wertes von ≥ 5 auf ≥ 10) beobachtet werden.

Darüber hinaus gab es auch Unterschiede bei den verwendeten Fragebögen. Bei einer Metaanalyse von 8 verschiedenen Studien bezüglich der Prävalenz von Depression (verschiedene Fragebögen bzw. und klinische Interviews) bei der COPD ergab sich eine kumulative Depressionsrate von 24,6% [35].

Eine Somatisierung lag bei unseren Studienteilnehmern (PHQ-15: 81,8%) ebenfalls öfter vor, als im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (PHQ-15: 9,3%) [36]. Auch der Stress war im Vergleich mit Patienten ähnlichen Alters im ambulanten Bereich (PHQ-Stress Punktzahl: 6 vs. 2,3) [37] erhöht und wies eine erhöhte Stressrate (Cut-Off: ≥ 5) mit 60,6% auf.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Bedeutung von psychischer Gesundheit und psychiatrischen Diagnosen - insbesondere bei Patienten mit schwerer COPD - einschließlich der Auffassung, dass die COPD als eine Systemerkrankung angesehen werden muss, welche offensichtlich enorme Auswirkungen neben den somatischen Dimensionen hat.

1.4.2 Psychische Gesundheit und Biomarker

In unserer Studie waren die Leukozytenzahlen und der Serumspiegel von SA-A - Biomarker die insbesondere im Zusammenhang mit systemischer Entzündung stehen - signifikant mit der psychischen Gesundheit verbunden. Dementsprechend beschrieben Justo und Mitarbeiter Verbindungen zwischen einer Vorgeschichte einer psychischen Krise und Entzündungszeichen (Fibrinogen und Leukozytenzahlen) bei Männern [38]. Andere Forscher berichteten über Verbindungen zwischen Entzündung (definiert durch erhöhte Serumspiegel von Zytokinen und CRP) und neuropsychiatrischen Erkrankungen, solche wie Major Depression [39], generalisierte Angststörung [40], oder auch Angst bei gesunden Erwachsenen [41]. Übereinstimmend mit diesem demonstrierte Thompson et al, dass erhöhte Leukozytenzahlen mit einem höheren Risiko für Komorbiditäten bei der COPD assoziiert sind [42]. Andauernde Neuroinflammation, induziert durch proinflammatorische Zytokine, könnte möglicherweise eine wichtige Rolle in der Entwicklung von neurologischen Verhaltensstörungen, Demenz und kognitivem Abbau spielen [43]. Dabei führt anscheinend das entzündete Mikroumfeld im Gehirn zu einer Überaktivierung von Mikrogliazellen mit konsekutiver erhöhter Freisetzung von reaktiver Sauerstoffspezies, die eine Neurotoxizität verursachen [44]. Dies zieht eine Dysfunktion von Stammzellen des zentralen Nervensystems - mit daraus resultierender Störung der Gewebe Homöostase und der Reparaturfunktion - nach sich [45]. Diese Hypothesen wurden kürzlich durch die Ergebnisse von Al-shair et al unterstützt [46]. Danach

findet sich eine starke positive Korrelation zwischen Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF- α) und Depression – gemessen durch das Brief Assessment Schedule Depression Cards – bei Patienten mit hauptsächlich stabiler moderaten COPD [46]. TNF- α ist ein inflammatorisches Protein, welches nachweislich bei stabiler COPD (verglichen mit gesunden Kontrollgruppen) erhöht ist und bei einer akuten Exazerbation weiter ansteigt [47]. TNF- α ist ein inflammatorischer Mediator, der an der Induzierung von Akut-Phase-Proteinen, wie beispielsweise SA-A, beteiligt ist. Bei einer akuten COPD Exazerbation ist das SA-A nachweislich ein sensiblerer Marker, als der CRP-Serumspiegel oder der Grad der Atemnot bzw. Beide zusammen [48]. Gemäß der vorliegenden Studie, scheint SA-A zusätzlich ein sensibler Marker für negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit bei Patienten mit stabiler und schwerer COPD zu sein.

Zudem ergab unsere Studie, dass niedrige Hb- und Hkt-Serumspiegel mit höheren Depressionswerten im Zusammenhang stehen. Übereinstimmend konnte in einer großen retrospektiven Analyse belegt werden, dass eine Anämie bei Patienten mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz (ungeachtet der zugrundeliegenden Ätiologie) unabhängig im Zusammenhang mit Atemnot und einen niedrigen HRQOL-Wert (bei Erhebung mittels Severe Respiratory Insufficiency questionnaire) stand [49]. Ähnliche Daten wurden von Cote und Mitarbeiter erhalten, welche 683 stabile COPD Patienten im ambulanten Bereich untersuchten und herausfanden, dass anämische Patienten signifikant höhere Ergebnisse bei der mMRC Atemnotskala erzielten, als nicht anämische Patienten [50]. In einer Post-hoc-Analyse von Patienten mit COPD, waren die Ergebnisse der körperlichen Funktionsfähigkeit des HRQOL Fragebogens Short Form-36 signifikant niedriger bei Patienten mit, als mit denen ohne Anämie [51].

1.4.3 Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit und Funktionsparametern

Wir fanden signifikante negative Korrelationen zwischen den 6-MGT-Werten und mehreren Dimensionen der psychischen Gesundheit. Der 6-MGT wird als ein einheitliches Maß angesehen, welches durch physiologische, körperliche und emotionale Aspekte beeinflusst wird [12]. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass sich HRQOL mit körperlicher Aktivität erhöht [52]. Aus dieser Sicht scheinen unserer Ergebnisse bzgl. des 6-MGT mit denen früherer Studien übereinzustimmen [53, 54].

Die Angst zeigte eine negative lineare Assoziation mit dem Alter. Cleland et al. fand eine ähnliche Assoziation mit signifikant gesteigerter Angst und Depression bei COPD Patienten unter 60 Jahren [33]. Einerseits wird dies auf eine bessere Akzeptanz von Symptomen durch

ältere Menschen zurückgeführt; Symptome werden als vorhersehbare Stressoren des fortgeschrittenen Lebensalters interpretiert. Andererseits müssen sich jüngere COPD Patienten - im Gegensatz zur Mehrzahl an gesunden Gleichaltrigen - mit einer funktionellen und körperlichen Einschränkung auseinandersetzen. Demgemäß leiden sie psychologisch stärker [33].

1.4.4 Überleben

Psychische Gesundheit mit PHQ-Stress und systemische Entzündung mit Leukozytenzahlen waren signifikant für das 3-Jahresüberleben in der univariaten Überlebensanalyse. Bezüglich des prädiktiven Wertes von Leukozytenzahlen für das Langzeitüberleben scheint es bestärkend, dass in der großen Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Studie, bestehend aus 1843 COPD Patienten, Leukozytenzahlen den prädiktiven Wert von etablierten Risikofaktoren verbesserte [18].

Im Gegensatz zu dieser Studie war in der vorliegenden Untersuchung der CRP-Serumspiegel nicht signifikant mit dem Überleben verbunden. Dieses Ergebnis entspricht jedoch dem der Studie von de Torres und Mitarbeiter: Dieses postulierte, dass das Ausmaß des CRP-Serumspiegels besonders bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD entscheidend von anderen Faktoren, wie Krankheit (kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Syndrom, Bluthochdruck etc.), das Ausmaß der körperlichen Aktivität, Ernährung, Rauchstatus sowie der Medikation, beeinflusst werden kann [55].

Umgekehrt hatte der CRP-Serumspiegel einen höheren prognostischen Wert in großen epidemiologischen Studien, welche jedoch Patienten mit weniger schwerer COPD einschlossen [56].

In der vorliegenden Studie standen weder Depression, noch Angst mit dem Überleben in einem Zusammenhang. Andere Studien enthüllten Depression als einen negativen prognostischen Faktor für das Mittel- bis Langzeitüberleben (1 bis 3 Jahre) bei COPD Patienten mit einem stabilen Zustand der Erkrankung [7–9], sowie für das Kurzzeitüberleben (6 Monate) nach Erholung von einer akuten Exazerbation [57].

Mögliche Ursachen für diese Unterschiede könnten die unterschiedlichen Fragebögen Cut-Off-Werte und die Beobachtungszeit sein (Beck Depression Inventory: Cut-Off ≥ 19 [9], Quintile von ≥ 15 verglichen mit < 5 [8]; Yesavage depression score: Cut-Off 5 und 11 [7]; HADS-A/D: Cut-Off ≥ 8 [57]). Zwar stellte die Angst keinen signifikanten Prädiktor des Mittel- bis Langzeitüberleben dar [8], gleichsam war sie jedoch grenzwertig signifikant für das Überleben nach einer akuten Exazerbation [57].

Nach unserem besten Wissen ist dies die erste Studie, die PHQ-Stress und Überleben bei COPD Patienten untersuchte. Psychosozialer Stress tritt auf, wenn ein Mensch erkennt, dass die Anforderung der Umgebung die eigene Anpassungsfähigkeit belastet oder übersteigt. Chronischer psychosozialer Stress scheint den Krankheitsverlauf zu beeinflussen, insbesondere bezogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, obere Atemwegsinfekte, Autoimmunerkrankungen, Diabetes mellitus und Depression [58]. Dies stimmt mit unserem Ergebnis überein, dass ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten psychosozialen Stressspiegel und der Mortalität bei der schweren COPD fand.

Schlaf ist ein grundlegendes Gegengewicht zu Stress; er ermöglicht dem Körper sich zu erholen und er ist notwendig um Stress zu bewältigen [59]. Deshalb ist eine Erkrankung wie die COPD mit ihrer hohen Prävalenz von Schlafstörungen anfällig für die Verursachung von erhöhtem Stress. Chronischer psychosozialer Stress kann auch zu einer Resistenz des Glukokortikoid-Rezeptor führen und hierdurch die Kontrolle von Entzündung stören [60]. Dieser Umstand könnte auch die positive lineare Korrelation von PHQ-Stress mit den Leukozytenzahlen erklären.

1.5 Limitationen

Erstens erlaubte die kleine Fallzahl lediglich die Erkennung von relativ starken Assoziationen. Zweitens schien sich der große Umfang der Fragebögen negativ auf die Motivation und Compliance zur vollständigen Beantwortung der Fragebögen auszuwirken. Drittens hatten nicht sämtliche Fragebögen eine allgemein akzeptierte Klassifikation. Somit war die Nutzung von Median-Werten der einfachste Weg für den Vergleich. Allerdings ist es möglich, dass sich bei der Verwendung eines anderen Klassifikationssystems andere Assoziationen ergeben könnten. Viertens könnte es durch Medikamente zur Beeinflussung von Biomarkern (systemische, oder inhalative Kortikosteroide und Statine: CRP, Leukozytenzahlen im Blutbild und SA-A; Osteoporoseprophylaxe: 25-OHD-Spiegel) oder psychischer Gesundheit (durch Anxiolytika, Antidepressiva, Opiate, Kortikosteroide und Theophylin) gekommen sein. Schließlich legen die paradoxen Tendenzen bezüglich des Überlebens und der Lungenfunktion bzw. des 6-MGT nahe, dass es sich hier um eine spezifische Auswahl von Patienten handelte. Im Hinblick hierauf, scheint es von noch größerem Interesse, dass der psychosoziale Stress einen Prädiktor für das Überleben bei Patienten mit einer Tendenz zu einem verlängerten Überleben, trotz schlechterer Lungenfunktion und 6-MGT, darstellte.

1.6 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd standen in dieser Pilotstudie die verschieden erfassten Dimensionen der psychischen Gesundheit mit Serumbiomarkern in Verbindung. Gleichwohl waren diese Assoziationen eher schwach ausgeprägt. Dies spricht möglicherweise für die Heterogenität dieser Erkrankung. Bezüglich des prädiktiven Wertes für das Langzeitüberlebens, war der PHQ-Stress ein unabhängiger prognostischer Faktor in den multivariaten Analysen, wobei unter den Biomarkern, nur die Leukozytenzahlen eine Assoziation zeigten und dies lediglich in der univariaten Analyse. Die Beobachtung, dass psychosozialer Stress einen größeren prognostischen Wert als konventionelle Biomarker besitzt, deutet darauf hin, dass dieser leicht zu messende Parameter für die prognostische Beurteilung von Patienten mit schwerer COPD nützlich sein könnte und – mit Hinblick auf die vielen systemischen Auswirkungen - wahrscheinlich auch in die Beurteilung der COPD eingeschlossen werden sollte.

Diese Pilotstudie kann hilfreich sein für die Entwicklung weitergehender prospektiver Studien zur detaillierteren Untersuchung von Assoziationen zwischen psychischer Gesundheit, Serumbiomarkern und Überleben bei der schweren COPD.

2. Anhang

2.1 Abkürzungsverzeichnis

25-OHD	25-OH-Cholecalciferol
6-MGT	Sechs-Minuten-Gehtest
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktive-Protein
ECLIPSE	Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS-A/D	Hospital Anxiety and Depression Scale-Angst/ Depression
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
KI	Konfidenzintervall
mMRC	Modified Medical Research Council
NT-ProBNP	N-terminales pro-brain natriuretisches Peptide
PHQ	Patient Health Questionnaire
PHQ-15	Patient Health Questionnaire-Somatisierung
PHQ-9	Patient Health Questionnaire- Depression
PHQ-Stress	Patient Health Questionnaire- psychosozialer Stress
SA-A	Serumamyloid-A
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ total	Gesamtlebensqualität des SGRQ
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
TNF-α	Tumornekrosefaktor-Alpha
TSH	Thyreoida stimulierendes Hormon
VC	Vitalkapazität

2.2 Literaturverzeichnis

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD - 2016. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016, unter: <http://www.goldcopd.org/> [abgerufen am: 07 Februar 2016].
2. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet* 2015; 385(9979): 1789.
3. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100(10): 1767.
4. Goodwin RD, Chuang S, Simuro N, Davies M, Pine DS. Association between Lung Function and Mental Health Problems among Adults in the United States: Findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 2006; 165(4): 383.
5. Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147(2): 200.
6. Yellowlees PM, Alpers JH, Bowden JJ, Bryant GD, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with chronic airflow obstruction. *Med J Aust* 1987; 146(6): 305.
7. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1441.
8. Fan VS. Sex, Depression, and Risk of Hospitalization and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(21): 2345.
9. Voogd JN de. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. *Chest* 2009; 135(3): 619.
10. CDC - Health-Related Quality of Life – HRQOL, unter: <http://www.cdc.gov/hrqol/> [abgerufen am: 07 Dezember 2014].
11. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, Schmidbauer K, Heinemann F, Pfeifer M. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res* 2007; 8(1): 92.
12. Engström CP, Lill-SM. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J*. 2001 Jul(18(1)): 69.
13. Seemungal TA, DGPEBJJDWJ. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 1998(157): 1418.
14. S. Reith NM. Kardiale Biomarker bei kritisch Kranken. *Med Klin Intensivmed Notfmed*; 2012(107): 17.
15. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Dominguez J. Biomarkers in the management of COPD. *European Respiratory Review* 2009; 18(112): 96.
16. Dominguez J, Lacoma A, Prat C, Andreo F, Lores L, Ruiz-Manzano J, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2011(6): 157.
17. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2011; 66(9): 764.
18. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(10): 1065.
19. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in

- patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3(6): 435.
20. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2009; 71(2): 171.
 21. Alves de Rezende CH, Coelho LM, Oliveira LM, Penha Silva N. Dependence of the geriatric depression scores on age, nutritional status, and haematologic variables in elderly institutionalized patients. *J Nutr Health Aging* 2009; 13(7): 617.
 22. Chueire VB, Silva ETB, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 36(3): 281.
 23. Saxena J, Singh PN, Srivastava U, Siddiqui AQ. A study of thyroid hormones (t(3), t(4) & tsh) in patients of depression. *Indian J Psychiatry* 2000; 42(3): 243.
 24. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med* 2010; 3(1): 29.
 25. Hoogendijk WJG. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5): 508.
 26. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *Journal of Internal Medicine* 2008; 264(6): 599.
 27. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. *J Neurol* 2006; 253(4): 464.
 28. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale: HADS-D ; deutsche Version. 3rd ed. Bern: Huber; 2011.
 29. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999; 282(18): 1737.
 30. Jones PW QFBCLP. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992(145): 1321.
 31. Laux L. Das State-Trait-Angstinventar: STAI. Göttingen: Beltz; 1981.
 32. van Manen JG. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002; 57(5): 412.
 33. Cleland JA, Lee AJ, Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. *Family Practice* 2007; 24(3): 217.
 34. Lacasse Y, Rousseau L, Maltais F. Prevalence of depressive symptoms and depression in patients with severe oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21(2): 80.
 35. Zhang MWB, Ho RCM, Cheung MWL, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33(3): 217.
 36. Kocalevent R, Hinz A, Brähler E. Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC Psychiatry* 2013; 13(1): 91.
 37. Klapow J, Kroenke K, Horton T, Schmidt S, Spitzer R, Williams JBW. Psychological disorders and distress in older primary care patients: a comparison of older and younger samples. *Psychosom Med* 2002; 64(4): 635.

38. Justo D, Arbel Y, Altberg G, Kinori M, Shirom A, Melamed S, et al. Inflammation Markers in Individuals with History of Mental Health Crisis. *Inflammation* 2008; 31(4): 254.
39. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009; 65(9): 732.
40. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *European Heart Journal* 2008; 29(18): 2212.
41. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: The ATTICA Study. *Atherosclerosis* 2006; 185(2): 320.
42. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 982.
43. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 Pt 1): 1384.
44. Block ML, Zecca L, Hong J. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8(1): 57.
45. Pluchino S, Muzio L, Imitola J, Deleidi M, Alfaro-Cervello C, Salani G, et al. Persistent inflammation alters the function of the endogenous brain stem cell compartment. *Brain* 2008; 131(10): 2564.
46. Al-shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res* 2011; 12(1): 3.
47. Sapey E. COPD exacerbations. 2: Aetiology. *Thorax* 2006; 61(3): 250.
48. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, MacGregor L, Black J, Giannakis E, et al. Serum Amyloid A Is a Biomarker of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(3): 269.
49. Schneckenpointner R, Jörres RA, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2014; 68(1): 130.
50. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2007; 29(5): 923.
51. Krishnan G, Grant BJ, Muti PC, Mishra A, Ochs-Balcom HM, Freudenheim JL, Trevisan M, Schünemann HJ. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2006 Sep 5(6:23).
52. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurrola M, Perez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2010; 36(2): 292.
53. Pinto-Plata V, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli B. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *European Respiratory Journal* 2004; 23(1): 28.
54. Waschki B. Physical Activity Is the Strongest Predictor of All-Cause Mortality in Patients With COPD. *Chest* 2011; 140(2): 331.
55. Torres JP de. C-Reactive Protein Levels and Survival in Patients With Moderate to Very Severe COPD. *Chest* 2008; 133(6): 1336.

56. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(3): 250.
57. Ng T. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 60.
58. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological Stress and Disease. *JAMA* 2007; 298(14): 1685.
59. Danielsson M, Heimerson I, Lundberg U, Perski A, Stefansson C, Akerstedt T. Psychosocial stress and health problems: Health in Sweden: The National Public Health Report 2012. Chapter 6. *Scandinavian Journal of Public Health* 2012; 40(9 Suppl): 121.
60. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109(16): 5995.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Open Access



Mental health, serum biomarkers and survival in severe COPD: a pilot study

Christian Zilz^{1*}, Stefan H. Blaas², Michael Pfeifer^{2,4}, Rudolf A. Jörres³ and Stephan Budweiser⁵**Abstract**

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) impairs physical status and impacts on mental health. This prospective study was designed to assess associations between mental health and systemic biomarkers, and their combined relationship with long-term survival in stable severe COPD.

Methods: Forty-five patients with severe but stable COPD (forced expiratory volume in 1 s of 29.8 (quartiles: 22.6; 41.4) %predicted) were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Patient Health Questionnaire (PHQ), St. George's Respiratory Questionnaire and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). The following serum biomarkers were measured: 25-OH-cholecalciferol, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, leucocyte number, serum amyloid-A (SA-A), N-terminal pro-brain natriuretic peptide, troponin I, glycosylated haemoglobin, haemoglobin (Hb), haematocrit (Hc), creatinine and thyroid-stimulating hormone. Patients were followed-up for 36 months. Associations between aspects of mental health and biomarkers, and their utility as predictors of 3-year survival were evaluated by regression analyses.

Results: The prevalence of anxiety (HADS-A: 89.9 %), depression (HADS-D: 58.8 %; PHQ: 60.6 %), somatisation (PHQ-15: 81.8 %) and psychosocial stress (PHQ-stress: 60.6 %) was high. There was a significant positive association between the leucocyte count and SA-A level with STAI-trait anxiety ($p = 0.03$ and $p = 0.005$, respectively), and between leucocytes and PHQ-stress ($p = 0.043$). Hb and Hc were significantly negatively associated with HADS-depression ($p = 0.041$ and $p = 0.031$, respectively). Univariate Cox regression analyses revealed that leucocyte count (hazard ratio (HR) 2.976, 95 % CI 1.059–8.358; $p = 0.038$), and stress (HR 4.922, 95 % CI 1.06–22.848; $p = 0.042$) were linked to long-term survival. In multivariate Cox regression analyses, including known risk factors for survival in COPD, PHQ-stress (HR 45.63, 95 % CI 1.72–1,208.48; $p = 0.022$) remained significantly associated with survival.

Conclusion: In this pilot study different dimensions of mental health were correlated to serum biomarkers, probably reflecting systemic effects of COPD. While leucocyte number and PHQ-stress were associated with long-term survival in univariate analyses, PHQ-stress remained in multivariate analyses as independent prognostic factor.

Keywords: Anxiety, Chronic respiratory disease, Depression, Mortality, Prognostic factors, Systemic inflammation

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a systemic disease whose multiple dimensions are increasingly uncovered by research. This has promoted the concept of clinical phenotypes, which attempts to identify specific subgroups of COPD patients with similar clinical characteristics, treatment needs and prognosis [1]. As a result, several clinical phenotypes, which can occur simultaneously, are assumed, e.g., patients with marked

hyperinflation, frequent exacerbations, rapid FEV₁ decline, metabolic and cardiovascular comorbidities, or eosinophilic inflammation [1].

Importantly, COPD not only impairs physical status but also has impacts on mental health [2–5]. Owing to the prevalence of mental health problems in COPD further evaluation is needed. Mental health involves various aspects, such as psychiatric issues, somatisation and disease-evoked psychological strain. Among these, depression and anxiety are strongly related to worse long-term outcome in COPD [6–8].

* Correspondence: christianzilz@arcor.de

¹Department of Internal Medicine, HELIOS Hospital Munich-Perlach, Munich, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 Zilz et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Similarly, health-related quality of life (HRQOL) is a broad multidimensional concept that usually includes self-reported measures of physical and mental health [9], and is also associated with long-term survival [10, 11] and acute exacerbation [12].

Unfortunately, assessing mental health is time consuming and complex, because either an interview with an experienced expert or complicated psychosocial assessments with questionnaires are necessary. Further problems lie in the quality of the completed questionnaires. Patients may have a poor compliance with regard to mental health assessment via questionnaires, perhaps due to misunderstanding, age-related diseases (e. g., cognitive or vision impairment) or lack of interest. Clinically desirable would be an alternative approach in assessing mental health, especially if it is independent from the patient's active cooperation, as well as easily to obtain.

Serum biomarkers have been mostly explored in COPD for estimating the risks of exacerbation and for long-term monitoring [13], including procalcitonin [14], N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) and troponin [15] for short-term assessment, and leukocyte number, fibrinogen and CRP in relation to long-term survival [16], as well as blood eosinophil count as biomarker for the response to inhaled steroids [17].

Due to its systemic involvement, associations with serum biomarkers could also occur regarding mental health, particularly in severe COPD. Indeed, associations between depression and the level of biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) [18], haemoglobin (Hb) [19], thyroid-stimulating hormone (TSH) [20, 21] and vitamin D [22–25], have been reported.

Based on these considerations, it seems plausible to explore possible associations between mental health parameters and serum biomarkers. We therefore assessed whether in stable severe COPD different dimensions of mental health assessed via questionnaires correlated with established serum biomarkers and whether they were associated with long-term survival.

Methods

Study population

This prospective study included patients with COPD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stages III and IV, aged 35–95 years, admitted to the Center for Pneumology at Donaustauf Hospital in a clinically stable state between October 2009 and October 2010. Patients with a moderate to severe exacerbation defined by a serum CRP level ≥ 20 mg/dl, a blood pH < 7.35 , or having received antibiotic therapy within the last 2 weeks were not included. Other exclusion criteria were acute pneumonia confirmed by X-ray; lung resection; thoracic deformations, or refusal to participate.

Eligible patients were enrolled at control appointments for non-invasive intermittent positive pressure ventilation or long-term oxygen therapy, and from new referrals to the clinic. Demographic data, blood samples, physical function, mMRC dyspnea scale, Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric and mental health (questionnaires) were assessed after inclusion in the study; notification of death during the study period (at least 36 months for each patient after inclusion) was obtained from the patient's relatives or family doctor by telephone.

Blood samples

Peripheral blood samples were evaluated for the following: leucocyte count, Hb level and the haematocrit (Hc) (ABX Micros 60-CT analyser, equipped with v.1.0 software, Horiba ABX, Montpellier, France); creatinine, CRP and TSH levels (Dimension Xpand system, Dade Behring, Schwalbach, Germany); glycosylated haemoglobin (HbA1c; Cobas Integra 400 plus analyser, Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Germany); 25-OH-cholecalciferol (25-OHD), serum amyloid-A (SA-A) and troponin I (ADVIA Centaur TnI-Ultra assays, Bayer Vital GmbH, Fernwald); NT-proBNP (Elecsys 2010 analyser, Roche Diagnostics GmbH); and the erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Functional analysis

Lung function assessment comprised post-bronchodilator spirometry and body plethysmography performed using a Masterlab system (Viasys Inc., Würzburg, Germany) according to the recommendations of the American Thoracic Society (ATS) [26]. The predicted values for forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) and vital capacity (VC) were calculated using the reference values determined by the European Community for Steel and Coal [27].

A six-minute walk distance (6-MWD) test was performed according to the recommendations of the ATS [28]. The predicted 6-MWD was calculated using age, gender, height and weight [29].

Mental health

Aspects of mental health were measured using the German version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [30], the Patient Health Questionnaire (PHQ) [31], the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [32] and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [33].

The HADS was originally developed as a screening tool for anxiety and depression in an outpatient setting but is now widely used in general hospital practice for non-psychiatric clinical populations [30, 34]. It is composed of a total of 14 questions on a questionnaire each scored on a four-point Likert scale (0–3); there are seven questions for symptoms of anxiety (HADS-A) and seven

for symptoms of depression (HADS-D) each, therefore, with a total score range of 0–21 [30]. Higher scores indicate more severe symptoms [30]. The following categories (cut-off scores) for HADS-A and HADS-D were used: no (0–7), borderline (8–10), severe (11–14) and very severe (15–21).

The PHQ is a self-administered version of the Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) and is used in primary medical practice to determine psychosocial and somatic stress factors as well as to screen for the five most frequent psychiatric disease groups [31, 35]. The complete version comprises 78 questions to which answers are evaluated with two-point to five-point Likert scales, and one open question [31, 35]. In the present study the modules of depression (PHQ-9) with nine items (score range 0–27), somatic factors (PHQ-15) with 15 items (score range 0–30) and stress (PHQ-stress) with ten items (score range 0–20) were used [36, 37]. Higher scores indicate more severe symptoms [35–37].

As categories (cut-off scores) were used for PHQ-9: no-minimal (0–4), mild (5–9), moderate (10–14) moderate to severe (15–19) and severe (20–27); for PHQ-15: no-minimal (0–4), low (5–9), medium (10–14) and high (15–30), and for PHQ-stress: no-minimal (0–4), mild (5–9), moderate (10–14) and severe (15–20). Depression, somatisation and psychosocial stress were assumed for scores ≥ 5 .

The SGRQ was designed to measure disease-specific health impairment in patients with chronic airflow limitation. It consists of two parts and measures three components (symptoms, activity and impact) and a total score each with a score range of 0–100. Higher scores indicate more limitations [32].

The STAI was developed to reveal state and trait anxiety and is used in clinical and research settings. Two forms are used, (X1-state (STAI-state) anxiety and X2-trait (STAI-trait) anxiety), with 20 items each and a four-point Likert scale. The scores can range from 20 to 80; higher scores mean more anxiety [33].

Study approval

The study was approved by the ethics review committee of the University of Regensburg, Germany (approval number 09/097). Written informed consent was obtained from the patients.

Statistical analysis

Continuous variables are shown as median values and quartiles. Spearman's rank correlation coefficient was used to identify and measure the strength of the relationship between biomarkers. Associations between biomarkers and mental health were analysed using univariate linear regression analyses, with mental health as a dependent variable. Independent associations were assessed in an

adjusted multivariate linear analysis (method: enter). Survival (until death from any cause) was analysed using the Mann-Whitney *U* test, Cox proportional hazard regression (univariate and, if applicable, multivariate) analyses, and Kaplan-Meier analyses (logrank test), starting by the day of inclusion and ending after 3-years of follow up. As cut-off we used median values. Variables significant in univariate Cox proportional hazard regression analyses and known risk factors for survival in COPD were entered into multivariate Cox proportional hazard regression analyses (method: stepwise backward likelihood ratio; probability for stepwise entry/removal: 0.05/0.10) to identify independent predictors. $P < 0.05$ were considered statistically significant. SPSS version 20.0 (IBM SPSS Statistics, USA) was used for the data analysis.

Results

Study population

At the screening 279 patients out of 621 (44.9 %) showed GOLD stage III/IV. Among the 279 COPD GOLD stage III/IV patients, 106 (38 %) had no interest in participating, 86 (30.8 %) showed characteristics leading to exclusion (exacerbations, acute pneumonia, antibiotic therapy in the last 2 weeks, lung resection, thoracic deformations, or neuromuscular disease), and 42 (15.1 %) did not come to a scheduled visit (Fig. 1). Forty-five patients were eligible for inclusion in the study, and their characteristics are shown in Tables 1 and 2. No significant differences in patient characteristics were observed with respect to gender, with the exception of nicotine consumption, which was lower in females (32 (30; 50) vs. 53 (40; 80) pack/years; $p = 0.024$).

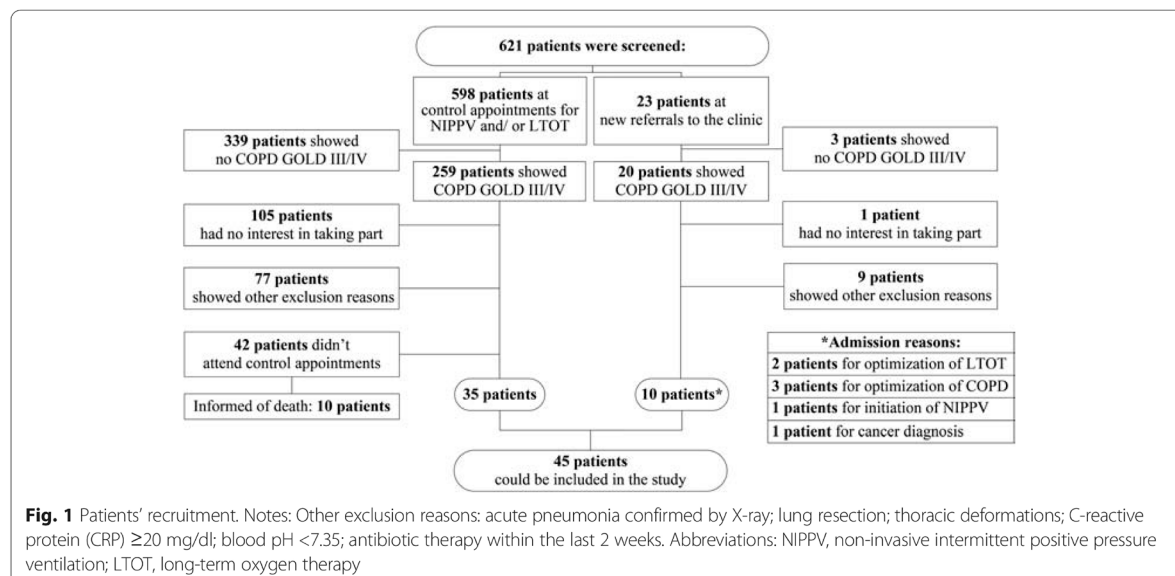
Mental health

Not all patients completed the questionnaires sufficiently (completed questionnaires: HADS, $n = 34$; PHQ, $n = 33$; STAI, $n = 33$; and SGRQ, $n = 35$). However, no significant differences were detected between patients who did or did not. Furthermore, no significant differences in mental health were found with regard to gender. The results of all questionnaires are shown in Table 2.

HADS: anxiety and depression

Anxiety, demonstrated by the HADS-A score, was present in 28 patients out of 34 (89.9 %); 13 patients out of 34 (38.2 %) showed borderline, 12 (35.3 %) severe, and 3 (8.8 %) very severe anxiety (Table 2, Fig. 2).

The prevalence of depression, demonstrated by the HADS-D score, was 20 patients out of 34 (58.8 %); 10 patients out of 34 (29.4 %) had borderline, 8 (23.5 %) severe, and 2 (5.9 %) had very severe depression.



PHQ: depression, somatisation and stress

The scores of PHQ-9 (Fig. 3) indicated a depression rate of 20 patients out of 33 (60.6 %). Mild depression was apparent in 11 patients out of 33 (33.3 %); moderate in 3 (9.1 %); moderate to severe in 5 (15.2 %) and severe depression in 1 (3 %). The somatisation rate, as demonstrated by PHQ-15 scores, was 27 patients out of 33 (81.8 %), with low, medium and high somatic symptoms split equally 9 patients out of 33 (27.3 %). The mild to severe stress rate, as demonstrated by PHQ-stress scores, was 20 patients out of 33 (60.6 %) with 14 patients out of 33 (42.4 %) mild cases, 5 (15.2 %) moderate and 1 (3 %) severe.

SGRQ and STAI

Due to the lack of commonly established cut-off values for SGRQ and STAI, only their median values are given in Table 2.

Biomarkers

The results are presented in Table 2. SA-A was the only biomarker showing differences between genders. Female ($n = 14$) patients had higher values than male ($n = 29$) patients (16.7 (7.5; 61.4) mg/l vs. 7.3 (3.6; 9.0) mg/l; $p = 0.039$). Correlations between biomarkers are demonstrated in Tables 3 and 4.

Associations between mental health and serum biomarkers

In univariate linear regression analyses, there were inverse associations between depression, demonstrated by the HADS-D score, and the values for Hb ($p = 0.041$) or the Hc ($p = 0.031$). Positive associations were found

between the PHQ-stress score and leucocyte numbers ($p = 0.043$), as well as between the STAI-trait anxiety score and leucocyte numbers ($p = 0.03$) or SA-A ($p = 0.005$) (Table 5). Because the Spearman's rank correlation was high between the significant biomarkers, they were not included in a multivariate regression analysis.

Associations between mental health and functional indices

Inverse associations were demonstrated between the HADS-A score and VC ($p = 0.01$) and FEV₁ ($p = 0.015$), and between STAI-state anxiety and VC ($p = 0.041$). Furthermore, positive associations were found between the HADS-A score and residual volume/ total lung capacity ($p = 0.007$). The 6-MWD score was negatively linked to several aspects of mental health: HADS-A ($p = 0.002$), HADS-D ($p = 0.031$), somatisation demonstrated by the PHQ-15 score ($p = 0.021$) and quality of life demonstrated by the total score of the SGRQ ($p = 0.003$). There was also an inverse association between the HADS-A score and age ($p = 0.045$) (Table 5). In multivariate linear regression analyses including significant biomarkers and functional indices, the 6-MWD score remained significant for HADS-A ($p \leq 0.024$) and HADS-D ($p = 0.042$) (Table 6).

Survival

Each patient was observed for 3 years. Within this period 18 patients out of 45 (40 %) died; 9 patients (50 %) died of respiratory, 2 (11.1 %) of non-respiratory, and 7 (38.9 %) of not further specified causes.

The Mann-Whitney- U test did not demonstrate any significant differences in the tested variables between

Table 1 Patient's characteristics (*n* = 45)

Demographics	
Age, years	64 (57; 72)
Male	31 (68.9)
Female	14 (31.1)
BMI, kg/m ²	28.1 (6.8)
Smoking history	
Active tobacco exposure, pack/years	50 (30; 70)
Current smoker	6 (13.3)
Ex-smoker	38 (84.4)
Never smoker	1 (2.2)
Spirometry	
VC, % predicted	61.8 (50; 71.4)
FEV ₁ , % predicted	29.8 (22.6; 41.4)
FEV ₁ /FVC, %	45.5 (39; 53.3)
Blood gas analysis ^a	
paO ₂ , mmHg	62 (52.5; 73)
paCO ₂ , mmHg	44 (40; 53.5)
BE, (mmol/l)	3.6 (1.45; 6.55)
pH	7.41 (7.39; 7.44)
mMRC dyspnea scale ^b	
Grade 0	3 (8.1)
Grade 1	1 (2.7)
Grade 2	5 (13.5)
Grade 3	9 (24.3)
Grade 4	19 (51.4)
Comorbidity- CIRS-G	
Total score ^c (0-56)	13 (10; 17)
Severity index ^d (0-14)	2.4 (2.2; 2.7)
NIPPV/LTOT	
NIPPV	35 (77.8)
LTOT	41 (91.1)
LTOT and NIPPV	33 (73.3)
Only LTOT	8 (17.8)
Only NIPPV	2 (4.4)
Medications (selection)	
Systemic corticosteroids ^e	15 (33.3)
Inhaled corticosteroids	37 (82.2)
LABA	37 (82.3)
SAMA	40 (88.9)
SABA and/or SAMA	31 (68.9)
Theophylline	18 (40)

Table 1 Patient's characteristics (*n* = 45) (*Continued*)

Anxiolytics and/or antidepressants	19 (42.2)
Statins	13 (28.9)
Osteoporosis prophylaxis	17 (37.8)

BMI body mass index, *CIRS-G* Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric, *FEV₁* forced expiratory volume in 1 second, *FVC* forced vital capacity, *LABA* long-acting beta-2 agonists, *LAMA* long-acting muscarinic antagonists, *LTOT* long-term oxygen therapy, *NIPPV* non-invasive intermittent positive pressure ventilation, *SABA* short-acting beta-2 agonists, *SAMA* short-acting muscarinic antagonists, *VC* vital capacity

Data are expressed as the median (quartile) for continuous variables and as frequencies (percentage) for categorical variables. ^awith a mean (±SD) oxygen flow of 1.23 (±1.47) litres/min. ^b*n* = 37 due to poor patient compliance. ^csum of the 14 or system disease items (each with a five-point Likert scales). ^dquotient of total score and total number of items endorsed. ^ewith a median (quartile) usage of 10 (5; 15) mg prednisolone daily

survivors and non-survivors. However, using the median as cut-off in a Cox proportional hazard regression model, leucocyte numbers (hazard ratio (HR) 2.97, 95 % CI 1.06–8.36; *p* = 0.038) and PHQ-stress (HR 4.92, 95 % CI 1.06–22.85; *p* = 0.042) were significantly linked to long-term survival (Table 7 and Fig. 4). In multivariate Cox regression analyses including known risk factors for survival in COPD (6-MWD, body mass index, FEV₁ (% predicted)) as well as PHQ-stress (model 1) and leucocytes (model 2), only PHQ-stress (HR 45.63, 95 % CI 1.72–1,208.48; *p* = 0.022) remained significantly related to survival, whereas leucocyte numbers did not (Table 7, model 1 and 2).

Discussion

In this prospective study of patients with stable COPD of GOLD stages III and IV we have examined the association between mental health measures and serum biomarkers by various statistical methods. Biomarkers and mental health were also analysed for associations with survival. There were statistically significant but rather weak associations between some aspects of mental health and SA-A, Hb, Hc and leucocyte number. Among the mental health parameters analysed PHQ-stress and among the biomarkers only leucocyte number were associated with survival, whereas in an adjusted multivariate analysis only PHQ-stress remained as independent prognostic factor.

Mental health

We found that the prevalence of anxiety (HADS-A: 84.9 %) and depression (HADS-D: 58.8 %; PHQ-9: 60.6 %) was higher than reported in studies that included patients in primary care with moderate to very severe COPD of comparable age (Centers for Epidemiologic Studies Depression scale (severe COPD): 25 % [38]; HADS-A (cut-off ≥11; moderate to very severe COPD): 32.7 %, HADS-D: (cut-off ≥11; moderate to very severe COPD): 20.8 % [39]). This was probably due to the

Table 2 Characteristics of questionnaires and serological biomarkers

Explanatory Variables	n	Median (quartiles)
Questionnaires:		
HADS (0-21)		
Anxiety	34	10 (8.75; 11)
Depression	34	8.5 (4; 11.3)
PHQ		
Depression (0-27)	33	6 (3; 11)
Somatisation (0-30)	33	10 (6; 15)
Stress (0-20)	33	6 (3; 8)
SGRQ (0-100)		
Total score	35	71.3 (57.5; 78.2)
Activity	35	85.9 (76.1; 92.5)
Impact	35	63.7 (42.5; 71.1)
Symptoms	35	69.2 (49; 76)
STAI (20-80)		
State anxiety	33	45 (34.5; 54)
Trait anxiety	33	45 (36; 49.5)
Biomarkers:		
Systemic inflammation:		
25-OHD (nmol/l)	44	38.4 (25.3; 66.5)
CRP (mg/dl)	45	2.6 (1.1; 8.7)
ESR (mm/h)	33	17 (7.5; 40)
Leucocytes (10 ³ /μl)	45	9.7 (7.4; 12.4)
SA-A (mg/l)	43	8.1 (4; 17.8)
Cardiac dysfunction:		
NT-proBNP (pg/ml)	45	176 (65; 300)
Troponin I (ng/ml)	45	0.013 (0.007; 0.02)
Other:		
HbA1c (%)	45	6.2 (5.8; 6.9)
Hb (g/dl)	45	13.8 (13; 15.2)
Hc (%)	45	43 (40; 47)
Creatinine (mg/dl)	45	1.0 (0.8; 1.3)
TSH (mU/l)	45	0.8 (0.5; 1.2)

HADS cut-off scores: no (0-7), borderline (8-10), severe (11-14) and very severe (15-21) anxiety (HADS-anxiety) or depression (HADS-depression). PHQ-9 cut-off scores: no-minimal (0-4), mild (5-9), moderate (10-14) moderate to severe (15-19) and severe (20-27) depression. PHQ-15 cut-off scores: no-minimal (0-4), low (5-9), medium (10-14) and high (15-30) somatic factors. PHQ-stress cut-off scores: no-minimal (0-4), mild (5-9), moderate (10-14) and severe (15-20) psychosocial stress. For PHQ: Depression, somatisation and psychosocial stress were assumed for scores ≥ 5 . SGRQ and STAI: no commonly established cut-off values. For all questionnaires: Higher scores indicate more limitations or more severe symptoms

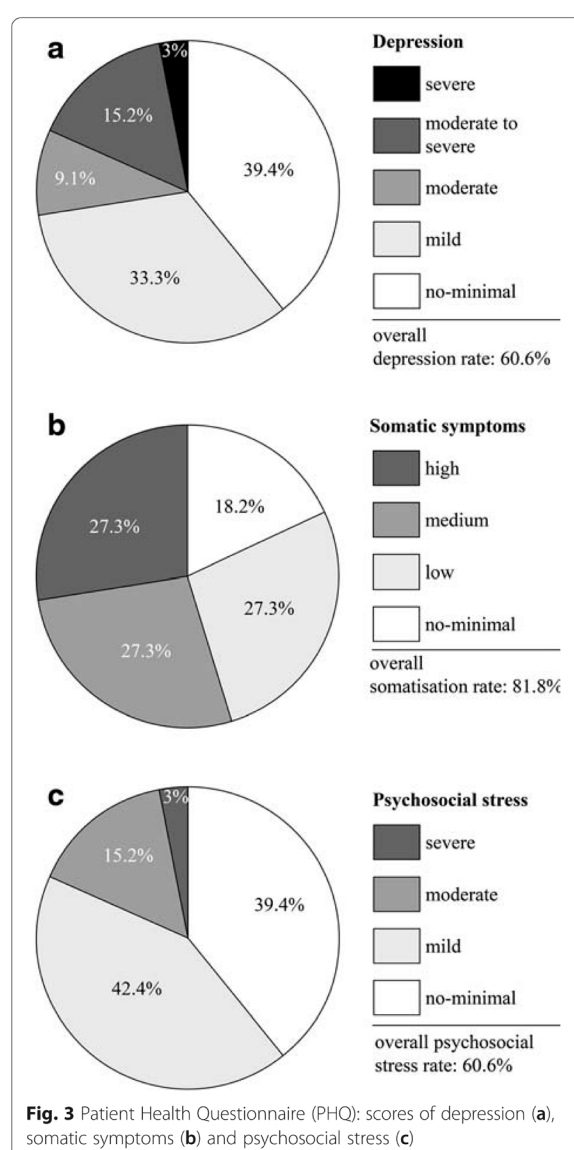
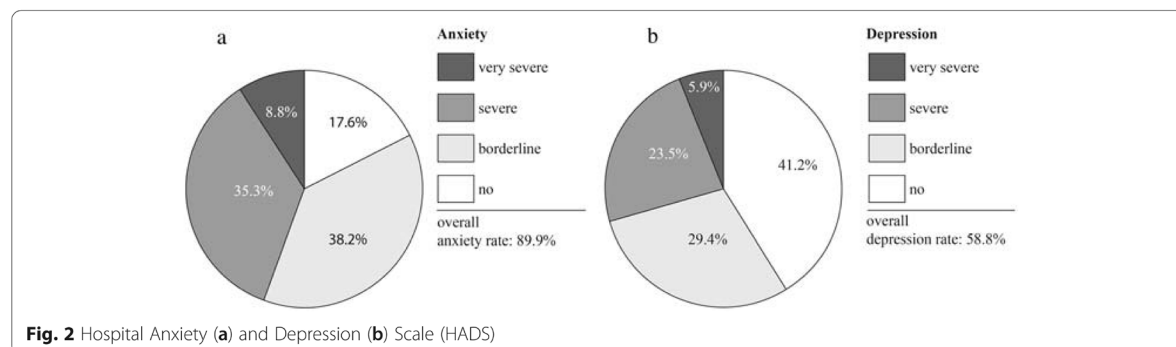
25-OHD 25-OH-cholecalciferol, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, HbA1c glycosylated haemoglobin, Hb haemoglobin, Hc haematocrit, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, PHQ Patient Health Questionnaire, SA-A serum amyloid-A, SGRQ St. George's Respiratory Questionnaire, STAI State-Trait Anxiety Inventory, TSH thyroid-stimulating hormone

selection, in our study, of patients with severe and very severe COPD, and the inclusion of patients with borderline anxiety and depression (HADS). Moreover, there were also differences in the questionnaires used. When we applied to our cohort the same HADS cut-off value as used in previous reports (cut-off ≥ 11), the prevalence of anxiety (46.7 %) and depression (29.4 %) was still higher. The exclusion of patients categorised with mild depression in the PHQ-9 (cut-off ≥ 10) gave a similar depression rate of 27.3 %. The frequency of somatisation (PHQ-15: 81.8 %) was also high in our study participants in comparison to the general population (PHQ-15: 9.3 %) [40]. The stress score was also higher compared to primary care patients of similar age (PHQ-stress score: 6 vs. 2.3) [41] and showed an increased stress rate (cut-off: ≥ 5) with 60.6 %. These results highlight the importance of mental health and psychiatric diagnoses particularly in patients with severe COPD, including the view that COPD has to be recognized as systemic disease that obviously has tremendous effects beyond the somatic dimension.

Mental health and biomarkers

In our study, leucocyte number and the level of SA-A, biomarkers particularly related to systemic inflammation, were significantly correlated with mental health. In line with this finding, Justo and co-workers described associations between a history of mental crisis and inflammatory markers (fibrinogen and leucocyte number) in men [42]. Other investigators have reported associations between inflammation (defined by increased levels of cytokines and CRP) and neuropsychiatric disease, such as major depressive disease [43], generalised anxiety disorder [44], or even anxiety in healthy adults [45]. In accordance with this, Thompson et al. demonstrated that elevated leukocytes levels are associated with a higher risk for comorbidities in COPD [46]. Prolonged neuroinflammation, induced by pro-inflammatory cytokines, is considered to play an important role in the development of neurobehavioral impairment, dementia and cognitive decline [29]. The inflamed brain micro-environment apparently leads to an overactivation of microglial cells with increased release of reactive oxygen species that cause neurotoxicity [47], and to dysfunction of central nervous system stem cells with resulting impairment in tissue homeostasis and repair function [48].

These hypotheses has been recently supported by the findings of Al-shair et al. [49] who described a strong positive correlation between tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and depression - measured by the Brief Assessment Schedule Depression Cards (BASDEC) - in mainly moderate and stable COPD patients [49]. TNF- α is an inflammatory protein that has been shown to be increased in stable COPD (compared to healthy control



groups) and seems to increase even more in acute exacerbation of COPD [50]. As inflammatory mediator, besides others, it induces acute phase proteins including SA-A, which has been shown to be a more sensitive marker of an acute exacerbation of COPD than CRP alone or with dyspnea [51]. According to the present study, SA-A seems to be also a sensitive marker for negative effects on mental health in patients with stable and severe COPD.

In addition, in our study lower Hb and Hc levels were linked to higher depression values. Accordingly, we found in a large retrospective analysis that in patients with chronic respiratory failure, irrespective of the underlying aetiology, anaemia was independently related to dyspnoea and to a low HRQOL score when measured by the Severe Respiratory Insufficiency questionnaire [52]. Similar data were obtained by Cote and co-workers who investigated 683 stable COPD out-patients and found that anaemic patients showed a significantly higher modified Medical Research Council dyspnoea scale than non-anaemic patients [53]. In a *post-hoc* analysis of patients with COPD the physical function scores of the HRQOL questionnaire Short Form-36 were significantly lower in patients with anaemia compared to those without [54].

Associations between mental health and functional data

We found significant negative correlations between 6-MWD values and several dimensions of mental health. The 6-MWD test is considered as an integrative measure influenced by physiological, physical and emotional aspects [11], and there is evidence that HRQOL increases with physical activity [55]. From this point of view, our findings regarding 6-MWD appear to be consistent with those of previous studies [56, 57].

Anxiety showed a negative linear association with age. Cleland et al. found a similar association with significantly higher anxiety and depression levels in COPD patients below the age of 60 years [39]. This was interpreted on the one hand due to a better acceptance of symptoms in the elderly as a predictable

Table 3 Spearman's rank correlation coefficient between biomarkers I

	25-OHD (nmol/l)	CRP (mg-dl)	ESR (mm/h)	Leucocytes (10 ³ /μl)	SA-A (mg/l)	NT-proBNP (pg/ml)
25-OHD (nmol/l)	1.00					
CRP (mg/dl)	0.08	1.00				
ESR (mm/h)	0.15	0.34	1.00			
Leucocytes (10 ³ /μl)	0.15	0.18	0.07	1.00		
SA-A (mg/l)	0.17	0.512**	0.22	0.593**	1.00	
NT-proBNP (pg/ml)	0.06	0.14	-0.08	0.04	0.10	1.00
Troponin I (ng/ml)	0.00	0.12	0.10	0.18	0.11	0.493**
HbA1c (%)	-0.01	0.28	0.415*	0.18	0.11	0.07
Hb (g/dl)	-0.28	-0.25	-0.360*	0.02	-0.10	-0.05
Hc (%)	-0.355*	-0.19	-0.353*	0.06	-0.12	-0.04
Creatinine (mg/dl)	-0.26	-0.07	0.11	0.04	0.00	0.355*
TSH (mU/l)	-0.06	0.29	0.20	0.05	0.04	0.316*

* $p = 0.05$; ** $p = 0.01$

25-OHD 25-OH-cholecalciferol, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate, SA-A serum amyloid-A, NT-proBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide, HbA1c glycosylated haemoglobin, Hb haemoglobin, Hc haematocrit, TSH thyroid-stimulating hormone

Highlighted in bold: $p \leq 0.05$

late life stressor, and on the other hand as an indication that in contrast to healthy subjects of the same age younger COPD patients have to deal with functional and physical impairment and therefore suffer more psychologically [39].

Survival

Mental health in terms of PHQ-stress and systemic inflammation in terms of leucocyte levels were significantly related to 3-year survival in univariate survival analysis. Regarding the predictive value of leukocytes levels for long-term survival it appears reassuring that in the large Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study, comprising 1843 COPD patients, leukocyte numbers improved the predictive value of established risk factors [16]. In contrast, in the present investigation the level of serum CRP was not significantly linked to survival. This is in line with the results of the study of de Torres and co-workers who postulated that, particularly in patients with moderate to severe COPD, the magnitude of

CRP-levels could be critically influenced by other factors such as morbidity (cardiovascular disease, metabolic syndrome, hypertension etc.), degree of physical activity, diet, smoking status and medications [58]. Conversely, the prognostic value of CRP was higher in large epidemiological studies covering patients with less severe COPD [59].

In the present study, neither depression, nor anxiety has shown to be associated with survival. Other studies revealed depression as negative prognostic factor for mid- to long-term survival (1 to 3 years) for COPD patients being in a stable state of disease [6–8], and for short-term survival (6 months) after recovering from an acute exacerbation [60]. Possible reasons for this differences might be the use of different cut-off values, questionnaires and observation time (Beck Depression Inventory: cut-off ≥ 19 [8], quintile of ≥ 15 compared with < 5 [7]; Yesavage depression score: cut-off 5 and 11 [6]; HADS-A/D: cut-off ≥ 8 [60]). Furthermore, anxiety was also no significant predictor of mid- to long-term survival [7], but marginal significant after acute exacerbation [60].

Table 4 Spearman's rank correlation coefficient between biomarkers II

	Troponin I (ng/ml)	HbA1c (%)	Hb (g/dl)	Hc (%)	Creatinine (mg/dl)	TSH (mU/l)
Troponin I (ng/ml)	1.00					
HbA1c (%)	0.22	1.00				
Hb (g/dl)	0.12	0.24	1.00			
Hc (%)	0.19	0.27	0.946*	1.00		
Creatinine (mg/dl)	0.432*	0.25	0.07	0.13	1.00	
TSH (mU/l)	-0.01	0.08	-0.19	-0.20	0.06	1.00

Notes: * $p = 0.01$

HbA1c glycosylated haemoglobin, Hb haemoglobin, Hc haematocrit, TSH thyroid-stimulating hormone

Highlighted in bold: $p \leq 0.05$

Table 5 Linear univariate regression analysis of the questionnaire dimensions

Explanatory Variable	B Slope (95 % CI)	p*
Univariate analyses		
HADS anxiety		
Age (years)	-0.11 (-0.217-(-0.002))	0.045
VC (%)	-0.06 (-0.104-(-0.015))	0.01
FEV ₁ (%)	-0.1 (-0.174-(-0.02))	0.015
6-MWD (%)	-0.09 (-0.136-(-0.035))	0.002
RV/ TLC	0.042 (0.012-0.072)	0.007
HADS depression		
Hb (g/dl)	-0.94 (-1.838-(-0.041))	0.041
Hc (%)	-0.3 (-0.577-(-0.029))	0.031
6-MWD (%)	-0.12 (-0.234-(-0.012))	0.031
PHQ-15 (somatisation)		
6-MWD (%)	-0.15 (-0.276-(-0.025))	0.021
PHQ-stress		
Leucocytes (10 ³ /μl)	0.4 (0.013-0.777)	0.043
SGRQ-total		
6-MWD	-0.44 (-0.714-(-0.166))	0.003
STAI-state anxiety		
VC (%)	-0.23 (-0.453-(-0.01))	0.041
STAI-trait anxiety		
Leucocytes (10 ³ /μl)	1.1 (0.1117-2.089)	0.03
SA-A (mg/l)	0.17 (0.055-0.276)	0.005

*Only the significant ($p \leq 0.05$) variables are shown. The questionnaire dimensions were the dependent variables
 6-MWD, six-minute walk test, ESR erythrocyte sedimentation rate, FEV₁, forced expiratory volume in 1 s, Hb haemoglobin, Hc haematocrit, SA-A serum amyloid-A, RV residual volume, TLC total lung capacity, VC vital capacity, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, PHQ Patient Health Questionnaire, SGRQ St. George's Respiratory Questionnaire, STAI State-trait anxiety inventory

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the PHQ-stress score and survival in patients with COPD. Psychosocial stress occurs when the individual recognises that environmental demands strain or exceed their adaptive capability. Chronic psychosocial stress in particular seems to influence the course of diseases, including cardiovascular disease, upper respiratory infections, autoimmune diseases, diabetes and depression [61]. This is in line with our findings of an association of increased psychosocial stress levels and mortality in severe COPD. Moreover, sleep is a vital counterbalance to stress enabling the body to recover and is essential for coping with stress [62]. Therefore, a disease such as COPD, with its high prevalence of sleep disturbance, is at risk of causing increased stress. Chronic psychosocial stress also can lead to glucocorticoid receptor resistance and consequently interferes with the control of inflammation [63], which could also explain its positive linear correlation with leucocyte numbers.

Table 6 Multivariate linear regression analysis of the questionnaire dimensions

Explanatory Variable	Slope (95 % CI)	p	Model R ²
HADS Anxiety			
RV/TLC	0.02 (-0.017-0.056)	0.272	
6-MWD (%)	-0.072 (-0.128-(-0.016))	0.014	0.401
VC (%)	-0.027 (-0.090-0.037)	0.391	
6-MWD (%)	-0.078 (-0.132-(-0.024))	0.024	0.394
FEV ₁ (%)	-0.079 (-0.124-0.065)	0.519	
6-MWD (%)	-0.030 (-0.135-(-0.024))	0.008	0.384
HADS Depression			
6-MWD (%)	-0.111 (-0.227-0.005)	0.059	
Hc (%)	-0.168 (-0.600-0.265)	0.429	0.228
6-MWD (%)	-0.111 (-0.228-(-0.005))	0.042	
Hb (g/dl)	-0.635 (-1.917-0.646)	0.314	0.243

25-OHD 25-OH-cholecalciferol, 6-MWD six-minute walk test, ESR erythrocyte sedimentation rate, FEV₁, forced expiratory volume in 1 s, Hb haemoglobin, Hc haematocrit, RV residual volume, SA-A serum amyloid-A, TLC total lung capacity, VC vital capacity, HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, STAI State-trait anxiety inventory. Questionnaire dimensions were the dependent variables
 Highlighted in bold: $p \leq 0.05$

Table 7 Cox regression analysis of survival according to categorisation of variables < vs. > the median value

Explanatory Variable	HR (95 % CI)	*p
Univariate analysis		
PHQ-stress	4.92 (1.06-22.85)	0.042
Leucocytes	2.97 (1.06-8.36)	0.038
6-MWD (%)	2.07 (0.6-7.07)	0.248
BMI	0.77 (0.30-1.95)	0.58
FEV ₁ , % predicted	1.51 (0.59-3.89)	0.395
Multivariate analyses		
Model 1		
6-MWD (%)	19.58 (1.01-380.75)	0.049
BMI	48.73 (1.21-1969.65)	0.039
FEV ₁ , % predicted	3.37 (0.35-32.55)	0.295
PHQ-stress	45.63 (1.72-1,208.48)	0.022
Model 2		
6-MWD (%)	2.6 (0.71-9.57)	0.151
BMI	1.34 (0.38-4.79)	0.650
FEV ₁ , % predicted	1.03 (0.25-4.18)	0.970
Leucocytes	3.41 (0.91-12.85)	0.069

*Only the significant ($p \leq 0.05$) univariate variables for physical function, demographic data and biomarkers are shown. Model 1 and 2: Cox proportional hazard model (method: stepwise backward likelihood ratio) including known risk factors for survival in COPD (6-MWD, body mass index, FEV₁, (% predicted)) as well as PHQ-stress (model 1) and leucocytes (model 2)
 PHQ Patient Health Questionnaire, 6-MWD six-minute walk test, BMI body mass index, FEV₁ forced expiratory volume in 1 s
 Highlighted in bold: $p \leq 0.05$

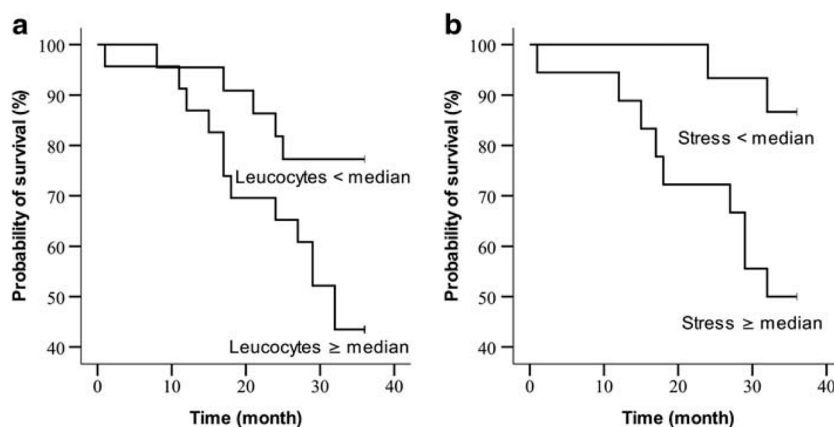


Fig. 4 Kaplan Meier charts for leucocyte numbers (**a**) and PHQ-stress (**b**) using the respective median values as cut-off (leucocytes: median = $9.7 \times 10^3/\mu\text{l}$, $p = 0.028$; PHQ-stress: median = 6, $p = 0.023$). PHQ, Patient Health Questionnaire; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; STAI, State-Trait Anxiety Inventory

Limitations

Firstly, the small sample size allowed detecting only relatively strong associations, and limited statistical power especially for multivariate analyses. Secondly, the patients' motivation to start and to complete the questionnaires apparently dwindled with the number of pages. Fewer questionnaires would have increased motivation and compliance. Thirdly, not all questionnaires have an accepted score classification; therefore, the use of median values was the simplest way for comparison. It is, therefore, possible that associations would be different using other classification systems. Fourthly, corticosteroids (systemic and/or inhaled) and statins might influence especially inflammation markers like CRP, leucocyte numbers and SA-A; osteoporosis prophylaxis might affect the level of 25-OHD, and anxiolytics, antidepressants, morphine/morphine derivatives, corticosteroids and theophylline the questionnaire results. Finally, the seemingly paradoxical tendencies regarding survival and lung function or 6-MWD suggest that we had to deal with a specific selection of patients. In view of this it seems of even greater interest that psychosocial stress was a predictor for survival even in patients with a tendency towards prolonged survival despite worse lung function or 6-MWD.

Conclusion

In conclusion, the different dimensions of mental health assessed in this pilot study were related to serum biomarkers although these associations were rather weak. This might be indicative of the heterogeneity of the disease. Regarding the predictive value for long-term survival, the PHQ-stress score was an independent prognostic factor in multivariate analyses, whereas among biomarkers, only leucocyte numbers showed an association and only in univariate analysis. The observation that psychosocial

stress had a greater prognostic value than conventional biomarkers suggests that this easily measured parameter would be useful in the prognostic assessment of patients with severe COPD and – with regard to the multiple systemic effects – probably should be included in the assessment of COPD.

This pilot study may help to design further larger prospective trials to investigate the associations between mental health, serum biomarkers and survival in severe COPD in more detail.

Competing interests

None of the authors have any conflicting interests to declare.

Authors' contributions

CZ conducted data collection, performed data analysis and drafted the manuscript. SHB conducted data collection and contributed to the manuscript. MP reviewed and contributed to the manuscript. RJ helped with data analysis, reviewed the manuscript and contributed to critical revision of the manuscript. SB conceived the study, helped with data analysis, coordination and drafting of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The work for this study was performed at the Center for Pneumology at Donaustauf Hospital.

Author details

¹Department of Internal Medicine, HELIOS Hospital Munich-Perlach, Munich, Germany. ²Center for Pneumology, Donaustauf Hospital, Donaustauf, Germany. ³Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany. ⁴Department of Internal Medicine II, Division of Respiriology, University of Regensburg, Regensburg, Germany. ⁵Department of Internal Medicine III, RoMed Clinical Center Rosenheim, Rosenheim, Germany.

Received: 9 November 2015 Accepted: 5 January 2016

References

1. Woodruff PG, Agustí A, Roche N, Singh D, Martínez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015;385(9979):1789–98.

2. Di Marco F, Verga M, Reggente M, Maria Casanova F, Santus P, Blasi F, et al. Anxiety and depression in COPD patients: The roles of gender and disease severity. *Respir Med*. 2006;100(10):1767–74.
3. Goodwin RD, Chuang S, Simuro N, Davies M, Pine DS. Association between Lung Function and Mental Health Problems among Adults in the United States: Findings from the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2006;165(4):383–8.
4. Karajgi B, Rifkin A, Dodd S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry*. 1990;147(2):200–1.
5. Yellowlees PM, Alpers JH, Bowden JJ, Bryant GD, Ruffin RE. Psychiatric morbidity in patients with chronic airflow obstruction. *Med J Aust*. 1987;146(6):305–7.
6. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441–8.
7. Fan VS. Sex, Depression, and Risk of Hospitalization and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(21):2345.
8. de Voogd JN. Depressive Symptoms as Predictors of Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2009;135(3):619.
9. CDC - Health-Related Quality of Life - HRQOL. <http://www.cdc.gov/hrqol/>. Accessed 7 Dec 2014
10. Budweiser S, Hitzl AP, Jörres RA, Schmidbauer K, Heinemann F, Pfeifer M. Health-related quality of life and long-term prognosis in chronic hypercapnic respiratory failure: a prospective survival analysis. *Respir Res*. 2007;8(1):92.
11. Engström CP, PLLSSM. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. *Eur Respir J*. 2001;18(1):69–76.
12. Seemungal TA, DGPBJDWWJ Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22.
13. Lacombe A, Prat C, Andreo F, Dominguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):96–104.
14. Dominguez J, Lacombe A, Prat C, Andreo F, Loes L, Ruiz-Manzano J, Ausina V. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:157–169.
15. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):764–8.
16. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory Biomarkers Improve Clinical Prediction of Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(10):1065–72.
17. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2015;3(6):435–42.
18. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171–86.
19. Alves de Rezende CH, Coelho LM, Oliveira LM, Penha Silva N. Dependence of the geriatric depression scores on age, nutritional status, and haematologic variables in elderly institutionalized patients. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(7):617–21.
20. Chueire VB, Silva ETB, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;36(3):281–8.
21. Saxena J, Singh PN, Srivastava U, Siddiqui AQ. A study of thyroid hormones (t3, t4 & tsh) in patients of depression. *Indian J Psychiatry*. 2000;42(3):243–6.
22. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med*. 2010;3(1):29.
23. Hoogendijk WJG. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):508.
24. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. *J Intern Med*. 2008;264(6):599–609.
25. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *J Neurol*. 2006;253(4):464–70.
26. Standardization of spirometry–1987 update. Official statement of American Thoracic Society. *Respir Care*. 1987;32(11): 1039–1060. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10315742?dopt=Abstract&holding=f1000f1000mjsrctn>
27. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:41–52.
28. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–117. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091180>
29. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1384–7.
30. Herrmann-Lingen C, Buss U, Snaith RP. Hospital anxiety and depression scale. HADS-D; deutsche Version. 3rd ed. Bern: Huber; 2011.
31. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA*. 1999;282(18):1737–44.
32. Jones PW, QBCLP. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145:1321–7.
33. Laux L. Das State-Trait-Angstinventar. Beltz, Göttingen: STAAL-Beltz-Test; 1981.
34. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–70.
35. Löwe BSR, Zipfel S, Herzog W. Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen. 2. Auflage. Karlsruhe: Pfizer; 2002.
36. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606–13.
37. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-15: validity of a new measure for evaluating the severity of somatic symptoms. *Psychosom Med*. 2002; 64(2):258–266.
38. van Manen JG. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax*. 2002;57(5):412–6.
39. Cleland JA, Lee AJ, Hall S. Associations of depression and anxiety with gender, age, health-related quality of life and symptoms in primary care COPD patients. *Fam Pract*. 2007;24(3):217–23.
40. Kocalevent R, Hinz A, Brähler E. Standardization of a screening instrument (PHQ-15) for somatization syndromes in the general population. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):91.
41. Klapow J, Kroenke K, Horton T, Schmidt S, Spitzer R, Williams JBW. Psychological disorders and distress in older primary care patients: a comparison of older and younger samples. *Psychosom Med*. 2002;64(4):635–43.
42. Justo D, Arbel Y, Altberg G, Kinori M, Shirom A, Melamed S, et al. Inflammation Markers in Individuals with History of Mental Health Crisis. *Inflammation*. 2008;31(4):254–9.
43. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–41.
44. Bankier B, Barajas J, Martinez-Rumayor A, Januzzi JL. Association between C-reactive protein and generalized anxiety disorder in stable coronary heart disease patients. *Eur Heart J*. 2008;29(18):2212–7.
45. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: The ATTICA Study. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):320–6.
46. Thomsen M, Dahl M, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Inflammatory Biomarkers and Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):982–8.
47. Block ML, Zecca L, Hong J. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(1):57–69.
48. Pluchino S, Muzio L, Imitola J, Deleidi M, Alfaro-Cervello C, Salani G, et al. Persistent inflammation alters the function of the endogenous brain stem cell compartment. *Brain*. 2008;131(10):2564–78.
49. Al-shair K, Kolsum U, Dockry R, Morris J, Singh D, Vestbo J. Biomarkers of systemic inflammation and depression and fatigue in moderate clinically stable COPD. *Respir Res*. 2011;12(1):3.
50. Sapey E. COPD exacerbations {middle dot} 2: Aetiology. *Thorax*. 2006; 61(3):250–8.
51. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, MacGregor L, Black J, Giannakis E, et al. Serum Amyloid A Is a Biomarker of Acute Exacerbations of

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):269–78.
52. Schneckenpointner R, Jörres RA, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract*. 2014;68(1):130–8.
 53. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923–9.
 54. Krishnan G, GBMPMAOHFJTMSH. Association between anemia and quality of life in a population sample of individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6:23.
 55. Esteban C, Quintana JM, Aburto M, Moraza J, Egurola M, Perez-Izquierdo J, et al. Impact of changes in physical activity on health-related quality of life among patients with COPD. *Eur Respir J*. 2010;36(2):292–300.
 56. Pinto-Plata V, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli B. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28–33.
 57. Waschki B. Physical Activity Is the Strongest Predictor of All-Cause Mortality in Patients With COPD. *Chest*. 2011;140(2):331.
 58. de Torres JP. C-Reactive Protein Levels and Survival in Patients With Moderate to Very Severe COPD*. *Chest*. 2008;133(6):1336.
 59. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):250–5.
 60. Ng T. Depressive Symptoms and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(1):60.
 61. Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological Stress and Disease. *JAMA*. 2007;298(14):1685.
 62. Danielsson M, Heimerson I, Lundberg U, Perski A, Stefansson C, Akerstedt T. Psychosocial stress and health problems: Health in Sweden: The National Public Health Report 2012. Chapter 6. *Scand J Public Health*. 2012;40(9 Suppl):121–34.
 63. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, Miller GE, Frank E, Rabin BS, et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(16):5995–9.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



2.4 Lebenslauf

Name	<u>Christian</u> Frank Josef Cajetan Zilz
Geburtsdatum/ -ort	03.02.1986 in München
Familienstand	Ledig
Assistenzarztzeit	
08.2014 – 02.2016	<i>Herr Dr. med. Egger,</i> Medizinische Klinik, HELIOS Klinik München Perlach
01.2013 – 07.2014	<i>Herr Dr. med. Bergholtz</i> Medizinische Klinik, Klinik München Perlach
16.11.2012	Approbation als Arzt
Praktisches Jahr	
Juni 2012	<i>Herr Prof. Dr. med. Andreesen,</i> Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg
04.2012 – 06.2012	<i>Frau Prof. Dr. med. Müller-Schilling,</i> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg
12.2011 – 04.2012	<i>Herr Prof. Dr. med. Fürst,</i> Klinik für Chirurgie, Caritas-Krankenhaus St. Josef
08.2011 - 12.2011	<i>Herr Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Landthaler,</i> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg
Famulaturen	
02.2011 – 03.2011	<i>Herr Prof. Dr. med. Strutz,</i> Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Universität Regensburg
08.2010 – 09.2010	<i>Herr Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Landthaler,</i> Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Regensburg
02.2010 – 03.2010	<i>Herr Prof. Dr. med. Wieland,</i> Klinik für Urologie, Caritas-Krankenhaus St. Josef, Regensburg
08.2009 – 09.2009	Herr Prof. Dr. med. Mudra, Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie, Städtische Klinikum München Neuperlach
Hochschulausbildung/ Schulausbildung	
2006 - 2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
1992 – 2005	Grundschule in Ottobrunn und Isargymnasium in München mit Abitur

Ottobrunn, Februar 2016

2.5 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Stephan Budweiser danke ich herzlichst für die Überlassung des Themas und seiner hoch geschätzten Betreuung als Doktorvater, während allen Phasen dieses Projektes.

Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Stefan Blaas für seine Hilfe bei der Durchführung der Studie und Erreichbarkeit bei Fragen und Problemen, sowie Herrn Priv. Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Rudolf Jörres für seine wertvolle Unterstützung im Rahmen der Datenanalyse und Überarbeitung des Manuskriptes der Originalarbeit.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Michael Pfeifer für die Möglichkeit der Durchführung der Studie im Klinikum Donaustauf und seine konstruktiven Anmerkungen im Rahmen der Ausarbeitung der Originalarbeit.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Klinikums Donaustauf und bei allen teilnehmenden Studienpatienten.

2.6 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ottobrunn, Februar 2016

Christian Zilz